

EFFICACY OF USING CYCLOFERON IN CHILDREN SUFFERING FROM BRONCHIAL ASTHMA

Yu. K. Bolbot, S. V. Alifanova

Abstract. The authors have studied the efficacy of using cycloferon in children with bronchial asthma who are frequently afflicted with acute respiratory viral infections (ARVI) in a complex of rehabilitation measures on the basis of investigating the parameters of systemic, local immunity, interferon status and the production of the tumor necrosis factor (TNF).

Key words: children, cycloferon, bronchial asthma.

State Medical Academy (Dnipropetrovsk)

Buk. Med. Herald. – 2004. – Vol. 8. №3. – P.17-23

Надійшла до редакції 14.04.2004 року

УДК 616.248-053.4-616.9

Р.І. Гончарук

КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ НАПАДІВ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ, СПРОВОКОВАНИХ ІНФЕКЦІЙНИМИ ЧИННИКАМИ, У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ

Кафедра госпітальної педіатрії
та дитячих інфекційних хвороб (зав. кафедри – проф. Л. О. Безруков)
Буковинської державної медичної академії

Резюме. На підставі проведеного клініко-епідеміологічного дослідження вивчені окремі особливості фебрильних нападів бронхіальної астми в дітей раннього віку.

Ключові слова: бронхіальна астма, С-реактивний білок, фебрильний напад, бактеріальна інфекція, специфічність.

Вступ. У виникненні та персистуванні БА в дітей значне місце посідають фактори, що мають індукуючий вплив (різноманітні екзогенні специфічні чинники – алергени), які впродовж хвороби змінюються в одного хворого, а також можуть комбінуватися [7]. Зокрема, однією з невирішених проблем лікування бронхіальної астми в дітей раннього віку є вибір терапевтичної тактики при нападі, що розвинувся на тлі підвищеної температури тіла, адже більше 80% загострень астми в дітей пов'язується з гострими респіраторними вірусними захворюваннями [5,3], а бактеріальні інфекції модифікують перебіг астми шляхом підсилення гіперреактивності та зміни резистентності організму [8,2]. При цьому лікарі звичайно вирішують дану проблему шляхом призначення антибіотиків [1], тим більше, що у 2/3 хворих у даній ситуації спостерігається в перші дні нападу нейтрофільний лейкоцитоз зі зсувом формули вліво. Обґрунтуванням цього можуть бути накопичені дані про те, що інфекційне запалення виконує тригерну роль у формуванні гіперчутливості бронхів та підтримуючу функцію щодо персистування бронхіальної обструкції [6].

Все ж подібні дані є епізодичними та в загальноновизнаних консенсусах з лікування бронхіальної астми антибіотикотерапії відводиться менш, ніж незначна роль, що в більшому ступені зумовлене труднощами експрес-діагностики бактеріально-інфекційного процесу в дихальних шляхах, особливо в дітей раннього віку.

Проведені дослідження з вивчення клінічного значення гострофазових білків у розмежуванні бактеріальної та вірусної інфекцій нижніх дихальних шляхів показало, що підвищення в сироватці крові хворих С-реактивного білка більше 50 мг/л з достатніми специфічністю та чутливістю свідчать про наявність бактеріально-інфекційного запалення [4].

Мета дослідження. Вивчити особливості фебрильних нападів бронхіальної астми в дітей раннього віку із різним рівнем С-реактивного білка сироватки крові для удосконалення раціональної антибактеріальної терапії нападного періоду.

Матеріал і методи. Групоформувальною ознакою в когорті 32 обстежених дітей із фебрильними нападами бронхіальної астми було підвищення більше 50 мг/л вмісту С-реактивного білка в сироватці крові в перший день госпіталізації. При цьому апріорно припускали, що у хворих з високим рівнем С-реактивного білка в сироватці крові інфекційний процес зумовлювався інфікуванням бактеріальної природи, а в дітей із низьким вмістом цього прозопального протеїну – вірусної. Виходячи з цього, до I клінічної групи ввійшли I I дітей, в яких рівень С-реактивного білка в сироватці крові в перші дні нападу становив більше 50 мг/л, а до II групи - 17 хворих з концентрацією даного білка в сироватці крові нижче за вказану величину. У середньому, серед дітей I групи вміст С-реактивного білка сироватки крові становив 1314,7 мг/л, в пацієнтів II групи – 37,9 мг/л ($P < 0,01$).

За загальноклінічними показниками, тривалістю перебігу бронхіальної астми та лікувальними призначеннями на догоспітальному етапі вірогідних відмінностей в групах порівняння виявлено не було. Всім дітям було проведене комплексне обстеження, яке включало загальноклінічне, рентгенологічне, імунологічне I-II рівнів та вірусологічно-бактеріологічне дослідження. С-реактивний протеїн визначався за методом радіальної імунодифузії в гелі за Mancini et al (1965). Отримані результати аналізувалися за допомогою варіаційної статистики та з позицій клінічної епідеміології за допомогою методу дослід-контроль [9].

Результати дослідження та їх обговорення. Внаслідок того, що схильність до алергічних реакцій, а також стан протинфекційного імунітету багато в чому визначаються особливостями внутрішньоутробного розвитку та характером вигодовування у перші місяці життя, представлялося доцільним проаналізувати ці дані в клінічних групах порівняння. Встановлено, що в дітей I клінічної групи патологія вагітності та пологів в акушерсько-гінекологічному анамнезі становила 18,2% випадків та вірогідно переважала в зіставленні з пацієнтами II клінічної групи. Водночас в останніх вірогідно переважали клінічні прояви ексудативно-катарального діатезу (64,7% проти 36,4% в I групі, $P < 0,05$) та частота раннього штучного вигодовування (11,8% проти 9,1%, $P < 0,05$).

Отримані результати показали, що в дітей II групи, тобто тих, в яких причиною нападів, ймовірно, виступала вірусна інфекція дихальних шляхів, спостерігалася констеляція факторів ризику розвитку атопічної реактивності в ранньому дитинстві, а в дітей I групи, тобто тих, в яких причиною нападів, ймовірно, виступала бактеріальна інфекція дихальних шляхів, - перинатальна патологія, яка, можливо, призвела до зниження місцевого імунітету в дихальних шляхах.

На користь цього свідчить і той факт, що спадкова схильність до розвитку алергічних захворювань у дітей груп порівняння суттєво не відрізнялась, і фактори, які її реалізували, саме знаходилися у перинатальному періоді розвитку та в ранньому дитинстві. Так, у дітей I групи сімейна схильність до алергічних захворювань спостерігалась у 63,6% випадків, а в групі порівняння – 52,9% спостережень ($P > 0,05$).

Провокуючими факторами в розвитку фебрильних нападів бронхіальної астми, згідно з анамнезом захворювання, в обстежених дітей I групи звичайно виступала інфекція дихальних шляхів, яка проходила з ознаками інтоксикації, що зумовлювало необхідність призначення антибактеріальних препаратів у 63,6% випадків (проти 35,3% у II групі, $P > 0,05$). Привертала увагу тенденція до переважання вогнищ інфекції у ділянці носоглотки в пацієнтів II клінічної групи в порівнянні з тими хворими, в яких на підставі підвищення вмісту С-реактивного білка в сироватці крові припускали наявність бактеріальної інфекції дихальних шляхів. Так, у дітей II групи хронічні вогнища інфекції виявлялися в 41,2% випадків, а в групі порівняння – у 27,3% спостережень ($P > 0,05$), що, на нашу думку, пояснювалося як з позицій сенсibilізаційної ролі хронічних вогнищ інфекції в організмі дітей, так і з погляду хронічного персистування в них вірусної інфекції.

При надходженні дітей до стаціонару, хворі I клінічної групи вступали до клініки на $5,5 \pm 1,1$ день від початку нападу, а діти II клінічної групи – на $5,6 \pm 1,5$ день ($P > 0,05$).

У таблиці 1 наведена частота окремих клінічних ознак, які асоціюють з персистуванням інфекційного процесу, у дітей клінічних груп спостереження при надходженні їх до стаціонару.

Збіг результатів анамнезу захворювання з характеристикою провокуючих факторів актуального нападу та особливостями антибактеріальної терапії дітей із підвищеним вмістом С-реактивного протеїну сироватки крові дає підстави вважати, що

виявлені особливості в розвитку фебрильних нападів є не випадковими, що також знайшло своє підтвердження в особливостях лікування актуального нападу на догоспітальному етапі в дітей груп порівняння (таблиця 2).

Таблиця 1

Частота клінічних проявів інфекції дихальних шляхів при надходженні дітей груп порівняння до стаціонару (у %)

Клінічні групи порівняння	Кількість хворих	Провок. інфекція	Ознаки інфекції	Гострий початок	Лікування антибіотик.
I група	19	63,6	81,8	81,8	45,5
II група	13	82,4	76,5	94,1	23,6
Рф, Рт НВ-немає відмінностей		ЦВ	НВ	НВ	Рф=0,05

Таблиця 2

Особливості лікування актуального нападу в обстежених дітей на догоспітальному етапі (%)

Клінічні групи порівняння	Кількість хворих	Еуфілін	Бета-агоністи	Глюкокортикоїди	Муколітики
I група	19	9,1	27,3	9,1	54,5
II група	13	23,6	17,7	17,7	70,6
Рф, Рт НВ-немає відмінностей		Рф<0,05	НВ	Рф=0,05	НВ

У цілому можна вважати, що вказана терапія відображала не тільки гострий початок актуального нападу, але й виражений ступінь обструкції у дітей II клінічної групи, мабуть, за рахунок бронхоспазму, що виражалось в частішому призначенні еуфіліну та глюкокортикостероїдів. Так, тяжкий ступінь бронхіальної обструкції при надходженні дітей до стаціонару траплявся в них у 17,7% випадків та не відмічався в жодній дитини I клінічної групи.

Нами не відмічено суттєвих відмінностей у вираженості температурної реакції у дітей груп порівняння. Це збігається з даними літератури про те, що ця характеристика температурної реакції так само, як її чутливість до антипіретиків, не може використовуватися для диференціального діагнозу вірусної і бактеріальної інфекції дихальних шляхів у дітей. Водночас у дітей I клінічної групи температурна реакція тривала коротший проміжок часу в порівнянні з пацієнтами II групи. Це, мабуть, можна пояснити терапевтичною дією антибіотиків при бактеріальній інфекції та відсутністю їх ефекту при вірусній інфекції. Так, тривалість температури впродовж 1-ї доби після надходження до стаціонару спостерігалась у 81,8% дітей I групи та у 35,3% випадків у II клінічній групі (P<0,01).

На протипагу цьому, "інтоксикаційний синдром" виявлявся частіше у хворих із передбачуваною бактеріальною інфекцією дихальних шляхів як причини фебрильних нападів бронхіальної астми. Так, клінічні прояви "інтоксикаційного синдрому" виявлені у 90,9% дітей I клінічної групи та в 76,5% випадків серед пацієнтів клінічної групи порівняння (Рф>0,05). В основному, "інтоксикаційний синдром" визначався блідістю шкіри (90,9%), підвищеною збудливістю дітей (54,5%), кволістю хворих (36,4%), тобто мав системний характер та відображав загальну реакцію організму на стрес, викликаний інфекційним процесом.

Особливості лікування дітей у стаціонарі, в основному, були тотожними до тактики лікування їх на догоспітальному етапі, вони полягали в частішому використанні бронхоспазмолітиків у дітей II групи та антибіотиків у комбінації з муколітиками у пацієнтів I клінічної групи. Слід також відмітити, що в стаціонарі діти II клінічної групи суттєво частіше отримували протизапальні препарати (інтал, глюкокортикостероїди в інгаляціях), що визначалося вищим рівнем параклінічного підтвердження наявності атопічної реактивності організму. У цілому ж, вірогідних відмінностей за характером терапії в малих клінічних групах порівняння не виявлено.

У процесі проведеної терапії загальний стан дітей у клінічних групах порівняння покращувався з однаковими темпами і вірогідно не відрізнявся як при поступленні, так і в динаміці лікування в стаціонарі. Проте, незважаючи на відсутність вірогідних відмінностей у середніх показниках тяжкості загального стану дітей клінічних груп порівняння, слід відмітити, що серед пацієнтів I групи частіше траплялися діти зі значно порушеним загальним станом. Це в деякій мірі, мабуть, зумовило і триваліший термін перебігу нападу бронхіальної астми в стаціонарі. Так, середня тривалість

клінічних проявів бронхіальної обструкції серед дітей I клінічної групи становила $6,4 \pm 0,5$ дня, а серед представників II клінічної групи – $5,4 \pm 0,5$ дня ($P > 0,05$), а дезобструкція на 7-й день лікування у хворих II клінічної групи становила 15,4 бала, та в дітей I клінічної групи – 13,0 бала.

Це, мабуть, пояснювалося переважанням у механізмі обструкції бронхів у дітей II клінічної групи бронхоспазму, зумовленого вищим рівнем у сироватці крові прозапальних медіаторів алергічного процесу, та запального процесу інфекційного генезу в дітей I клінічної групи, зумовленого клітинними реакціями запалення. Так, у дітей I групи рівень інтерлейкіну-4 у сироватці крові становив 174,0 пкг/мл, загального імуноглобуліну E – 862,9 МО/мл, НСТ нейтрофілів спонтанний – 19,4% (0,2 ум.од.), НСТ еозинофілів стимульований – 20,0% (0,3 ум.од.), ЦІК – 151,4 ум.од.. Ці ж показники у дітей II клінічної групи відповідно становили: 313,8 пкг/мл, 972,3 МО/мл, 15,3% (0,16 ум.од.), 16,8% (0,2 ум.од.), 82,7 ум.од. (P_t для ЦІК $> 0,05$, для решти показників – НВ).

Таким чином, для дітей раннього віку з фебрильними нападами бронхіальної астми, зумовленими вірогідно бактеріальною інфекцією, у порівнянні з тими хворими, в яких напад викликався іншими провокуючими факторами (найвірогідніше, - вірусною інфекцією дихальних шляхів), характерним було менш виражена констеляція клініко-анамнестичних даних atopічної реактивності та вираженіша інфекційно-запальна констеляція. Ці ж особливості реакції організму знайшли своє відображення в параклінічних даних, які в цілому відображували активність алергічного запалення в дітей групи порівняння і інфекційно-алергічного – у дітей I клінічної групи.

Відсутність суттєвих відмінностей у вивчених показниках зумовлена, мабуть, малими групами спостереження, знайшла своє відображення у низькому рівні чутливості та специфічності їх у виявленні бактеріальної природи фебрильних нападів бронхіальної астми в дітей раннього віку. Все ж, у більшості випадків показники, з чіткою тенденцією до відмінностей у групах порівняння, мали суттєву позитивну передбачувану цінність у виявленні вказаної етіології бронхіальної обструкції. Про суттєвий ризик наявності бактеріальної природи фебрильних нападів бронхіальної астми вірогідно свідчили повторні епізоди бактеріальної інфекції в анамнезі захворювання, клінічні ознаки помірної інтоксикації при надходженні до стаціонару дітей з актуальним нападом, відсутність тривалої лихоманки при тривалому початку такого нападу та відсутність ознак ексудативно-катарального діатезу і раннього штучного вигодовування в анамнезі хвороби (таблиця 3).

Таблиця 3

Діагностичне значення клініко-анамнестичних даних у виявленні бактеріальної природи фебрильних нападів бронхіальної астми в дітей раннього віку

Клініко-анамнестичні результати	Чутливість, %	Специфічність, %	Передбачувана цінність, %		Відношення шансів
			Позитив	Негатив	
Відсутність ЕКД та раннього штучного вигодовування	55,0	63,0	77,0	38,0	2,05
Ознаки повтор. бактер.інфекції дих.тракту в анамнезі	58,0	96,0	99,0	22,0	25,0
Поступовий початок нападу	75,5	53,0	18,0	94,0	3,4
Кліні.ознаки інфекції дих.шляхів	52,0	57,0	82,0	24,0	1,44
Тривал. лихоманки не більше 1 доби	70,0	78,0	82,0	65,0	8,5
Помірна інтоксикація у стаціонарі	54,0	74,0	91,0	23,0	3,0

Наведені дані відображають низьку чутливість клініко-анамнестичних результатів обстеження дітей з фебрильними нападами у відношенні виявлення в них бактеріальної природи обструкції дихальних шляхів за рахунок часто виникаючих хибно-негативних результатів (25-48%). Специфічність вказаних критеріїв, за винятком пов-

торних бактеріальних інфекцій дихальних шляхів в анамнезі захворювання, також була недостатньою за рахунок частих хибнопозитивних результатів (22–47%).

Водночас у більшості випадків цих ознак можна було стверджувати про наявність бактеріальної інфекції, а за відсутності поступового початку нападу – про відсутність даної природи бронхіальної обструкції.

Про високий ризик бактеріальної природи фебрильних нападів бронхіальної астми в дітей раннього віку свідчить наявність вказівок в анамнезі на повторні епізоди респіраторної інфекції, вірогідно бактеріального походження, ознак помірної інтоксикації при надходженні дітей до стаціонару з актуальним нападом, а також недовготривала лихоманка, що зумовлено, ймовірно, ефективним призначенням антибактеріальних засобів.

Висновки.

1. Наявність у сироватці крові дітей раннього віку С-реактивного білка вище 50 мг/л дозволяє з високим ступенем вірогідності виділити з когорти пацієнтів раннього віку, в яких спостерігаються фебрильні напади бронхіальної астми, пацієнтів з бактеріальною та вірусною природою інфекційно-запального процесу.

2. Наявність у пацієнтів раннього віку з фебрильними нападами астми повторних епізодів бактеріальної інфекції дихальних шляхів в анамнезі, поступового характеру розвитку нападу, клінічних ознак інтоксикації при незначній лихоманці та відсутності вказівок на клінічні прояви ексудативно-катарального діатезу і раннє штучне вигодовування асоціює з вірогідним ризиком бактеріальної природи бронхообструктивного синдрому.

3. У пацієнтів із вмістом С-реактивного білка, що перевищує 50 мг/л, та високим ризиком бактеріальної природи бронхіальної обструкції, вектор комплексної терапії доцільно спрямовувати на корекцію бактеріального інфекційного процесу, а в дітей із нижчими показниками цього прозапального білка сироватки крові – у бік агресивнішої дезобструкції та протиалергічного лікування.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення параклінічних особливостей фебрильних нападів бронхіальної астми в дітей раннього віку для розробки діагностичних критеріїв бактеріально-запальної природи її загострення.

Література. 1. *Викторова О.П., Ковбаско К.М.* Можливості застосування макролідного антибіотика спіраміцину у лікуванні бронхіальної астми у дітей // Ліки. - 1999. - №5-6. - С. 24-26. 2. *Волосовець О.П., Ковбаско Е.М.* Взаємозв'язок між показниками мікробіологічного та цитологічного складу бронхіального вмісту та станом природної резистентності організму у дітей з бронхіальною астмою, яка ускладнена респіраторною інфекцією // Вестн. фізіотерапії та курортол. - 2001. - Т.7, №2. - С. 74-78. 3. *Гетте Н.* Вирусная инфекция и бронхиальная астма у детей // Инф. контроль. - 2002. - №2. - С. 34-36. 4. *Иванова Л.А.* Діагностична цінність окремих показників гострофазового запалення при пневмонії у дітей грудного віку // Бук. мед. вісник. - 2001. - №4. - С. 62-65. 5. *Инфицированность детей с бронхиальной астмой цитомегаловирусом и возбудителями микоплазмоза, пневмоцистоза, хламидиоза* / Л.І.Кузьменко, А.І.Соколов, И.В.Капустин, В.А.Алешкин и соавт./ 1999. - №1. - С.15-20. 6. *Ковбаско К.* Значення мікробіологічного та цитологічного контролю в діагностиці інфекційних процесів бронхолегеневої системи у дітей // Ліки України. - 2000. - №11. - С. 43-45. 7. *Международный консенсус по бронхиальной астме* // Рос. мед. ж. - 1996. - №2. - С.11-16. 8. *Эпидемиологическая специфическая иммуноterapia детей с бронхиальной астмой, вызванной бактериальной сенсебилизацией* / И.И.Балаболкин, Н.В.Юхтина, С.Бабаева и соавт./ Педиатрия. - 1993. - №5. - С. 62-64. 9. *Fletcher R.H., Fletcher S.W., Wagner E.H.* Clinical Epidemiology – the essentials // Williams & Wiltrins, Baltimore/ London, 1982. – 223 p.

CLINICAL PECULIARITIES OF BRONCHIAL ASTHMA ATTACKS PROVOKED BY INFECTIONS FACTORS IN CHILDREN OF EARLY AGE

R.I.Honcharuk

Abstract. Some peculiarities of febrile attacks of bronchial asthma in children of early age have been studied on the basis of a clinico-epidemiological study.

Key words: bronchial asthma, C-reactive protein, febrile attack, bacterial infection, specificity.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. – 2004. – Vol.8, №3. - P.22-26

Надійшла до редакції 24.03.2004 року